



Order Patent

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 11322776 A

(43) Date of publication of application: 24.11.1999

(51) Int. Cl. C07H 17/08
// A61K 31/00, A61K 31/70

(21) Application number: 11065443
(22) Date of filing: 11.03.1999
(30) Priority: 13.03.1998 PT 98 102130

(71) Applicant: HOVIONE INTER LTD
(72) Inventor: HEGGIE WILLIAM DR
MENDEZ ZITA
BANDARRA JOAO

(54) PRODUCTION OF AZITHROMYCIN DIHYDRATE

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an azithromycin dihydrate thermodynamically stable and useful as a medicine in a high yield by adding a base to an aqueous solution of azithromycin using a specific solvent.

SOLUTION: This azithromycin dihydrate is obtained by adding a base (preferably sodium hydroxide) to an aqueous solution of azithromycin having a pH of 1-

5 and containing acetone. Preferably, the aqueous solution is formed by dissolving azithromycin in acidified water (preferably water adjusted with dilute aqueous solution of hydrochloric acid) having a pH of 1-5 and adding acetone. Preferably, the aqueous solution contains water of 3-7 volume times of a weight of azithromycin. Preferably, the weight ratio of (acetone/water) in the aqueous solution is (7/3)-(3/7). A suspension in the reagent of the resultant crystallized azithromycin is stirred at a temp. of 0-25°C for 6-30 hrs to obtain the objective azithromycin dihydrate having high purity in a high yield.

COPYRIGHT: (C)1999,JPO

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-322776

(43) 公開日 平成11年(1999)11月24日

(51) Int.Cl. ⁴	識別記号	F I	
C 0 7 H 17/08		C 0 7 H 17/08	H
// A 6 1 K 31/00	6 3 1	A 6 1 K 31/00	6 3 1 C
31/70	6 1 4	31/70	6 1 4

審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平11-65443

(22) 出願日 平成11年(1999)3月11日

(31) 優先権主張番号 1 0 2, 1 3 0

(32) 優先日 1998年3月13日

(33) 優先権主張国 ポルトガル (P T)

(71) 出願人 596078429

ホピオン インター リミテッド

スイス国 シイエツチ-6000 リュセルヌ
7, ムエンツガゼ 1

(72) 発明者 ウィリアム ヘギー

ポルトガル共和国 2950 パルメラ, カバ
ナス, ルア ジョン アントニオ モイノ
(番地なし)

(72) 発明者 ジタ メンデス

ポルトガル共和国 1000 リスボア, アベ
ニダ デ ローマ 5-5 ドトー

(74) 代理人 弁理士 八木田 茂 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アジスロマイシン二水和物の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 アジスロマイシン一水和物形で単離する必要なしに、医療上有用な抗生物質であるアジスロマイシン二水和物を製造する方法が提供される。

【解決手段】 この新規方法は医療品の製造に重大な問題を生じしない溶剤を用いることに在る。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アジスロマイシンの水溶液に塩基を添加してアジスロマイシン二水和物を晶出させることからなり、該水溶液は1～5のpHを有し且つアセトンを含むものとする、アジスロマイシンからアジスロマイシン二水和物の製造方法。

【請求項2】 前記の水溶液はアジスロマイシンをpH1～5の酸性化した水に溶解させ次いでアセトンを添加することにより形成する請求項1記載の方法。

【請求項3】 前記の水溶液はアジスロマイシンの水溶液に酸を添加して1.0～5.0のpHを与え続いてアセトンを添加することにより形成する請求項1記載の方法。

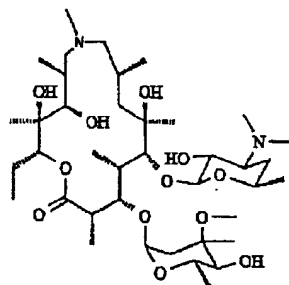
【請求項4】 水溶液のpHは3.0～5.0である請求項1、2又は3記載の方法。

【請求項5】 水溶液のpHは実質的に5である請求項4記載の方法。

【請求項6】 水溶液は酢酸又は塩酸を含有する請求項1～5の何れかに記載の方法。

【請求項7】 水溶液はアジスロマイシンの重量の3～7倍の容量の水を含有する請求項1～6の何れかに記載の方法。

【請求項8】 該水溶液は粗製のアジスロマイシンを含有してなる請求項1～7の何れかに記載の方法。 *



の周知の半合成マクロライド抗生物質（米国特許第4,474,768号；米国特許第4,517,359号参照）である。アジスロマイシンは子供及び成人における上部気道の疾患の有用な治療剤である。

【0003】アジスロマイシンは少なくとも2種の相異なる結晶形で存在でき（国際特許第89/00576号）、即ち通常はアジスロマイシン一水和物及びアジスロマイシン二水和物と呼ばれる2種の形である。該結晶形はそれらの赤外スペクトル、差動走査熱量サーモグラム及び粉末のX線回折図形によって同定且つ識別される。

【0004】添附の図1、図3及び図5はそれぞれアジスロマイシン二水和物の粉末X線回折スペクトル、赤外スペクトル及び差動走査熱量（DSC）サーモグラムを示す。

【0005】添附の図2、図4及び図6はそれぞれアジスロマイシン一水和物の粉末X線回折スペクトル、赤外スペクトル及び差動走査熱量（DSC）サーモグラムを示す。

*【請求項9】 該水溶液はアジスロマイシン一水和物を含有してなる請求項1～8の何れかに記載の方法。

【請求項10】 該水溶液中のアセトン：水の重量比は7：3～3：7、好ましくは1：1～1：2である請求項1～9の何れかに記載の方法。

【請求項11】 塩基は水酸化ナトリウムである請求項1～10の何れかに記載の方法。

【請求項12】 塩基の添加後に、こうして形成された懸濁物を6～30時間0°～25°Cで攪拌する請求項1～11の何れかに記載の方法。

【請求項13】 3：7～7：3のアセトン：水の重量比の水とアセトンとの混合物にアジスロマイシン一水和物を懸濁させ、該懸濁物を0°～25°Cで攪拌することからなる、アジスロマイシン一水和物からアジスロマイシン二水和物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はアジスロマイシンからアジスロマイシン二水和物の製造方法に関する。

【0002】

【発明が解決しようとする課題】アジスロマイシンは、グラム陽性菌及び若干のグラム陰性菌に対して優れた抗菌活性を示す次式：

【0006】現在市販されている薬剤は、熱力学的により安定なアジスロマイシン二水和物から処方される。この結晶形は国際特許第89/00576号に記載される如く、少なくとも2モル当量の水の存在下にテトラヒドロフラン（THF）と脂肪族炭化水素（C₅～C₇）との混合物から晶出することによりアジスロマイシン一水和物から調製されていた。

40 【0007】然しながら、国際特許第89/00576号での好ましい脂肪族炭化水素であるヘキサンは理想的な溶剤ではなく、その毒性能力によりICH等級2に分類されていることに注目すべきである。それ故余り有毒でない溶剤を用いるアジスロマイシン二水和物の製造方法に対する要求が存在するものである。

【0008】

50 【課題を解決するための手段】本発明はアジスロマイシン一水和物形を単離する必要なしにアジスロマイシン二水和物の新規製造方法に関する。この新規な方法は医薬品の製造に重大な問題を生じない溶剤を用いるものであ

る。

【0009】アジスロマイシンはエリスロマイシンAから調製できる。このアジスロマイシン調製法は、エリスロマイシンAをそのオキシムに転化させ、該オキシムをエリスロマイシンAのイミノエーテルにベックマン転位させ、該イミノエーテルを9-デオキソ-9a-アザ-9a-ホモエリスロマイシンに還元させ、最後に還元性N-メチル化を行なってアジスロマイシンを得ることに在る。

【0010】本発明の新規な方法では、塩酸の希薄水溶液の如き酸の添加によりpH1~5で粗製のアジスロマイシンを水に溶解させる。最良の結果をもたらす水の量は粗製アジスロマイシンの3倍~7倍(v/w)の量であるが、これらの範囲外の別の量も用い得る。同様にpHを決定する酸に関しても制限はないが、塩酸が好ましい。温度は通常0~35℃である。より高い温度では生成物の分解を生起してしまう。

【0011】こうして得られたアジスロマイシンの水溶液に或る量のアセトンを添加して7:3~3:7の水/アセトンの混合物を得る。

【0012】アジスロマイシン溶液のpHは次いで適当な塩基の添加により9~10に調整する。9~10のpHを確立する塩基に関しては制限がないが水酸化ナトリウムの水溶液が好ましい。

【0013】晶出したアジスロマイシンの試薬懸濁物を6~30時間0~25℃で攪拌する。この段階に要する時間は高純度及び高収率のアジスロマイシン二水和物を得るのに重要である。何故ならば最初は多量の又は完全に沈澱さえるアジスロマイシン一水和物がこの時期に生起してしまうからである。攪拌を延長するとアジスロマイシン一水和物形を完全に二水和物形に転化させるのに役立つ。正確な攪拌時間は温度及び溶剤の組成に応じて決まる。

【0014】アジスロマイシン二水和物の収率は混合物中に存在するアセトンの量に左右される。アセトンの量が増大する時は収率は減少する。混合物中の水が80%より多い時はアジスロマイシンはアジスロマイシン一水和物の形で晶出してしまう。

【0015】また本発明の追加の利点はアジスロマイシン一水和物を7:3~3:7の比率の水とアセトンとの混合物に懸濁させた時且つ該懸濁物を0~25℃の温度で攪拌させた時にはアジスロマイシン二水和物が形成されることである。もう一度言えばアジスロマイシン二水和物への完全な転化に要する時間は6~30時間で変化し得るが、温度に応じてこの時間より短い又は長い時間も必要とされるかもしれない。

【0016】本発明を次の実施例により例示するが、これに限定されるものではない。

【0017】実施例1

アジスロマイシン二水和物の製造

欧州特許第 9803945.4号に記載した如く調製した5gの粗製アジスロマイシンを20~25℃の温度で22.6mlの水と2.4mlの6N塩酸とに溶解させた。この溶液に25mlのアセトンとpHを9.8に調節する20%(w/v)水酸化ナトリウム水溶液(2.8ml)とを添加した。20~25℃の温度で5時間攪拌した後に、該懸濁物を5~0℃に冷却し、この温度で1時間攪拌した。得られる固体を濾過により収集し、水洗し(5℃に冷却した5mlの水で3回)、35~40℃で乾燥してアジスロマイシン二水和物(3.3g)を得た。

【0018】実施例2

アジスロマイシン二水和物の製造

5gの粗製のアジスロマイシンを20~25℃の温度で12.6mlの水と2.4mlの6N塩酸とに溶解させた。この溶液に35mlのアセトンとpHを9.8に調整する20%(w/v)水酸化ナトリウム水溶液(2.8ml)とを添加した。20~25℃の温度で5時間攪拌した後に、該懸濁物を5~10℃に冷却し、この温度で1時間攪拌した。得られる固体を濾過により採取し、水洗し(5℃に冷却した5mlの水で3回)、35~40℃で乾燥させるとアジスロマイシン二水和物(2.6g)を得た。

【0019】実施例3

アジスロマイシン二水和物の製造

5gの粗製のアジスロマイシンを、20~25℃の温度で32.6mlの水と2.4mlの6N塩酸とに溶解させた。この溶液に15mlのアセトンとpHを9.8に調整する20%(w/v)水酸化ナトリウム水溶液(2.8ml)とを添加した。20~25℃の温度で29時間攪拌した後に、該懸濁物を5~0℃に冷却し、この温度で1時間攪拌した。得られる固体を濾過により収集し、水洗し(5℃に冷却した5mlの水で3回)、35~40℃で乾燥させてアジスロマイシン二水和物(4.6g)を得た。

【0020】実施例4

アジスロマイシン一水和物の製造

欧州特許第 9803945.4号に記載の如く調製した5gの粗製アジスロマイシンを、20~25℃の温度で37.6mlの水と2.4mlの6N塩酸とに溶解させた。この溶液に10mlのアセトンとpHを9.8に調節する20%(w/v)水酸化ナトリウム水溶液とを添加した。20~25℃の温度で4時間攪拌した後に該懸濁物を5~0℃に冷却し、この温度で1時間攪拌した。得られる固体を濾過により収集し、水洗し(5℃に冷却した5mlの水で3回)、35~40℃で乾燥させるとアジスロマイシン一水和物(4.6g)を得た。

【0021】実施例5

アジスロマイシン一水和物のアジスロマイシン二水和物への転化

アジスロマイシン一水和物(5g)を50mlの水/アセトン(30:70)に懸濁させ、25~25℃で24時間攪拌した。得られた固体を濾過により収集し、35~40℃で乾燥させるとアジスロマイシン二水和物(4.8g)を得た。

10

20

30

40

50

【図面の簡単な説明】

【図1】アジスロマイシン二水和物の粉末X線回折スペクトルを示すグラフである。

【図2】アジスロマイシン一水和物の粉末X線回折スペクトルを示すグラフである。

【図3】アジスロマイシン二水和物の赤外スペクトルを示すグラフ（透過率%/波数）である。

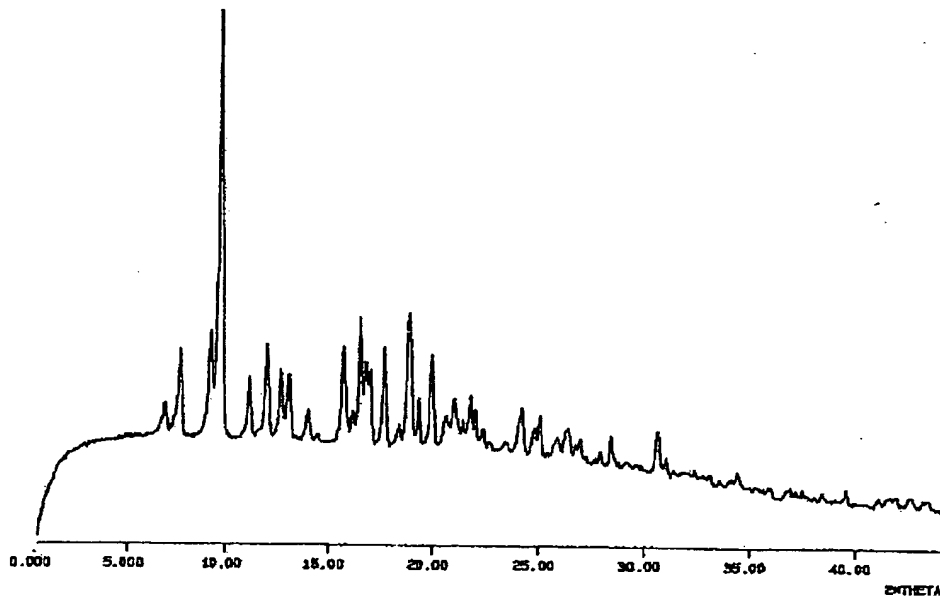
*【図4】アジスロマイシン一水和物の赤外スペクトルを示すグラフ（透過率%/波数）である。

【図5】アジスロマイシン二水和物の差動走査熱量サーモグラムを示すグラフである。

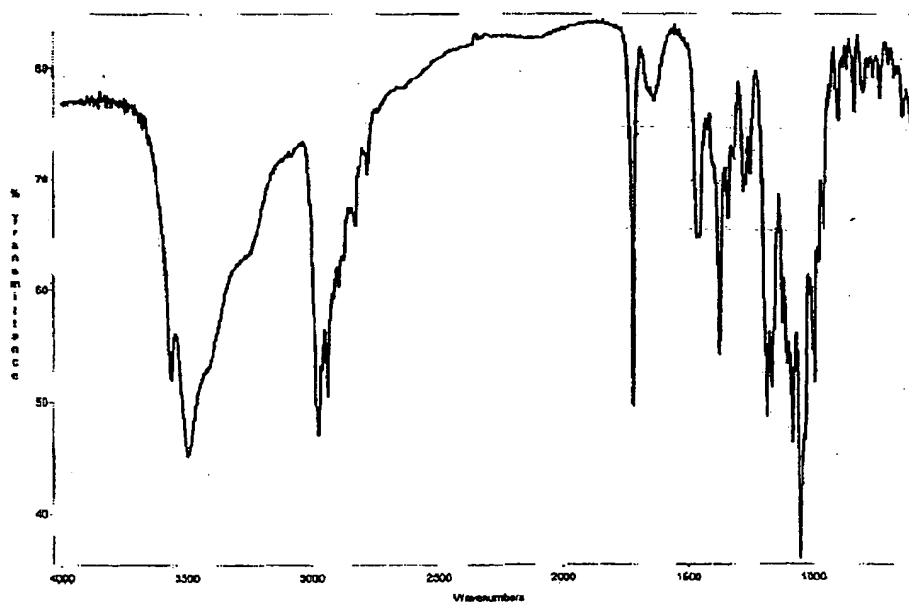
【図6】アジスロマイシン一水和物の差動走査熱量サーモグラムを示すグラフである。

*

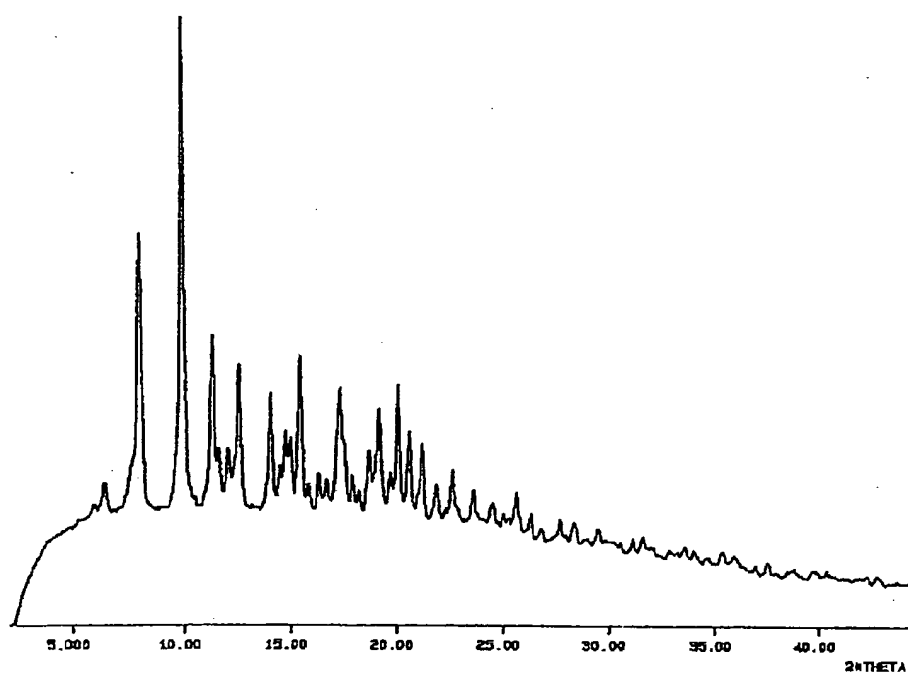
【図1】



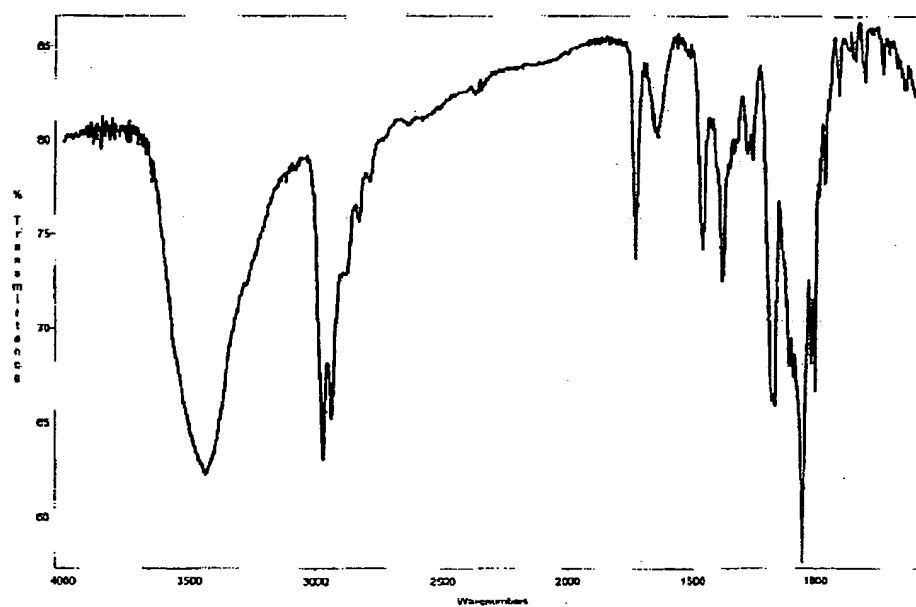
【図3】



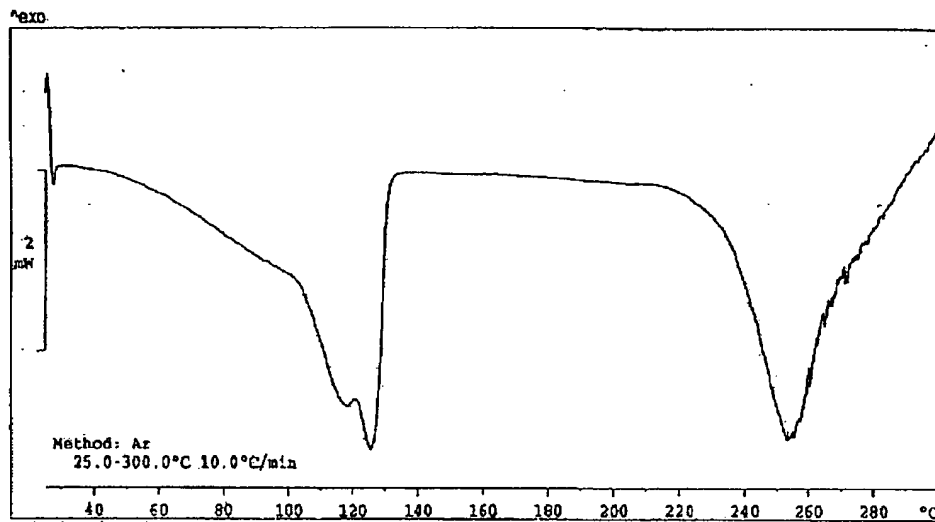
【図2】



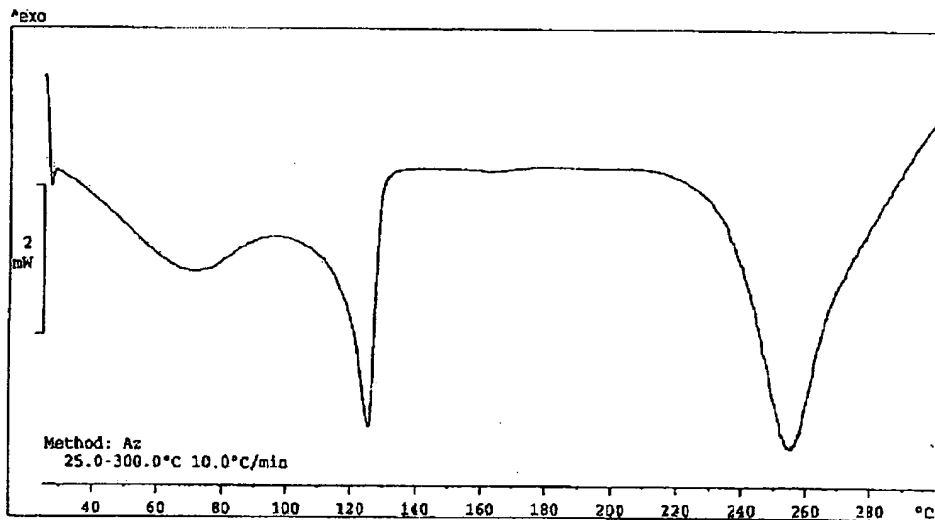
【図4】



【図5】



【図6】



フロントページの続き

(72)発明者 ジヨン バンダラ
 ボルトガル共和国 2670-414 ロウレス,
 ルア アルダ フルタド 5, 3エスク